

#6

PATENT
1060-0136P

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Jozsef BARKOCZY et al.

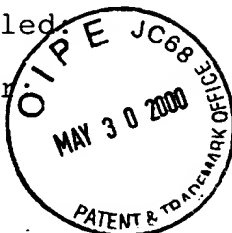
Appl. No.: 09/485,441

Group: Unknown

Filed: February 11, 2000

Examiner: UNKNOWN

For



1,3-DIOXOLO/4,5-H/2,3/BENZODIAZEPINE
DERIVATIVES AS AMPA/KAINATE RECEPTOR
INHIBITORS

L E T T E R

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

May 30, 2000

RECEIVED
AUG 23 2000
TECHNICAL CENTER 1000000000

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
HUNGARY	P9701382	August 12, 1997
HUNGARY	P9701383	August 12, 1997

A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

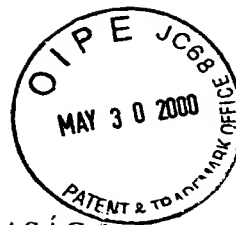
By Marc S. Weiner (Reg. No. 4006)
Marc S. Weiner, #32,181

MSW/gml
1060-0136P

P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
(703) 205-8000

Attachment

Jozsef BARKOCZY, et al.
09/485,441
February 11, 2000
1060-0136P
Birch, Stewart, Kolasch, +
Birch, LLP
703/205-8000



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P9701383

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest,

Magyarországon

1997. 08. 12. napján 25852/97 iktatószám alatt,

Új 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5h][2,3]-benzodiazepin-származékok, ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény, és eljárás a hatóanyag előállítására

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2000. év 02. hó 25. napján

a Szabadalmi Főosztály vezetője

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.

1383/97



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1997 AUG 12

+2

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

ELSŐBBESÉGI PÉLDÁNY

ÚJ 8-METIL-7H-1,3-DIOXOLO[4,5-h][2,3]-BENZODIAZEPIN-SZÁR-
MAZÉKOK, ILYEN HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI
KÉSZÍTMÉNY, ÉS ELJÁRÁS A HATÓANYAG ELŐÁLLÍTÁSÁRA

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., BUDAPEST

Feltalálók:

dr.Barkóczy József	18,7 %	Budapest,
Cselenyák Judit	9,4 %	Budapest,
Rátkai Zoltán	9,4 %	Budapest,
Dr.Simig Gyula	5 %	Budapest,
Balázs László	1,5 %	Budapest,
Domán Imre	1,5 %	Budapest,
dr.Kótay Nagy Péter	1,5 %	Vác,
dr.Greff Zoltán	1,5 %	Budapest,
dr.Seres Péter	1,5 %	Budapest,
dr.Szabó Géza	8 %	Budapest,
Gacsályi István	5 %	Budapest,
Gigler Gábor	5 %	Budapest,
dr.Gyertyán István	5 %	Budapest,
dr.Lévay György	4 %	Budakeszi,
Kovács Attila	5 %	Dorog,
dr.Simó Annamária	4 %	Budapest,
Szabados Tamás	4 %	Budapest,
dr.Egyed András	4 %	Budapest,
dr.Végh Miklós	3 %	Budapest,
dr.Tihanyi Károly	3 %	Budapest.

A bejelentés napja: 1997. 08. 12.

A találmány új 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékokra, ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményre, és a hatóanyag előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik.

Közelebbről, a találmány tárgyát új (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok, ahol

R^1 jelentése nitrocsoporthoz, aminocsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoil-
-amino-csoport,

R^2 jelentése egy $-(CH_2)_n-R^3$ általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése fenoxycsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-
csoport vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom,

guanilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy 1-4
szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben

fenilcsoporttal vagy egy telített 5- vagy 6-tagú hetero-
ciklusos csoporttal, amely heteroatomként egy vagy több
nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot
tartalmaz, helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben
1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a
helyettesítő 1-4 szénatomos alkoxycsoport, vagy

R^4 és R^5 jelentése, a szomszédos nitrogénatommal együtt
oxopirrolidinilcsoport, adott esetben helyettesített ftálimido-
csoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos
csoport, amely heteroatomként egy vagy több nitrogén-
atomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz,
és adott esetben 1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt
hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, fenilcsoport,
fenoxycsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy
fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a felsorolt
helyettesítőknél a fenil- vagy fenoxycsoport adott esetben
1-3 azonos vagy különböző szubsztituent tartalmaz, ahol
a szubsztituens halogénatom vagy 1-4 szénatomos

alkoxicsoport, és a fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport
 esetén az alkil-csoport adott esetben 1 vagy 2
 hidroxilcsoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,

és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik képezik.

A 2,3-benzodiazepinek körében számos biológiai lag hatásos vegyület vált ismertté.

A 155 572 Isz. magyar illetve az 1 202 579 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásból ismert az anxiolitikus hatású tofisopam, amely 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-
 -etil-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepin. Az ismert vegyület az 1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin gyűrűrendszert nem tartalmazza.

Külö nféle helyettesített 8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-származékokat ismertet a 191 698 Isz. magyar illetve a megfelelő 2 162 184 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás. Az ismert vegyületek antiagresszív és anxiolitikus hatásúak.

Antidepresszáns és antiparkinson hatású további 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok ismertek a 206 719 Isz. magyar szabadalmi leírásból.

Némelyik 2,3-benzodiazepin-származék a hatását az AMPA/kainát receptorok nemkompetitív gátlásával fejt i ki [Donevan S.D. és munkatársai, J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 25-29 (1994)].

A szakirodalomból ismert, hogy a központi idegrendszer akut és krónikus megbetegedéseiben az AMPA/kainát receptorok fontos szerepet játszanak. Ezen receptorok gátlásával izomrelaxáns, neuroprotektív és görcsgátló hatás érhető el [Vizi E.S. és munkatársai, CNS Drug Reviews, 2, 91-126 (1996); Lees G.L., CNS Drugs, 5, 51-74 (1996)].

A találmány célja olyan új 2,3-benzodiazepin-származékok előállítása, amelyek nemkompetitív AMPA/kainát antagonistá hatásuknál fogva jelentős görcsgátló és neuroprotektív hatással rendelkeznek.

Azt találtuk, hogy a fenti célt elérjük az új (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékokkal. Meglepő módon az új vegyületek a nemkompetitív AMPA/kainát antagonistá hatásuk alapján jelentős görcsgátló és neuroprotektív hatással rendelkeznek, ugyanakkor izomrelaxáns hatásuk nincs vagy csak igen gyenge.

A leírásban és az igénypontokban a szubsztituensek jelentésénél halogénatomon elsősorban fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, előnyösen fluor- vagy klóratomot értünk.

Az 1-4 szénatomos alkilcsoport metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, szek.-butyl-, terciér-butyl- vagy izobutylcsoport. Előnyösen az 1-4 szénatomos alkilcsoport jelentése metil-, etil- vagy izopropilcsoport.

Az 1-4 szénatomos alkoxycsoport elsősorban metoxi-, etoxi-, n-propoxi- vagy n-butoxycsoport, előnyösen metoxycsoport.

Az 1-4 szénatomos alkanoilcsoporton elsősorban formil-, acetyl- és n-propionil-csoportot értünk. Előnyösen az 1-4 szénatomos alkanoilcsoport jelentése acetyl- vagy propionilcsoport.

Az 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos csoporton olyan heterociklusos csoportot értünk, amely egy vagy több nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz heteroatomként, és a heterociklusos gyűrű kettőskötést nem tartalmaz. Ilyen például a pirrolidinil-, piperidinil-, morfolino-, piperazinilcsoport stb. A fenti heterociklusos csoport előnyösen piperidinil-, morfolino- vagy piperazinilcsoport, különösen előnyösen piperazinilcsoport. Ez utóbbi egyik nitrogénatomja előnyösen helyettesített.

Gyógyászati lag elfogadható savaddíciós són gyógyászati lag alkalmas szervetlen savval, például sósavval, brómhidrogénsavval, kénsavval, foszforsavval stb., vagy gyógyászati lag alkalmas szerves savval, például hangyasavval, ecetsavval, fumársavval, maleinsavval, tejsavval, almasavval, borkősavval borostyánkősavval, citromsavval, metán-szulfonsavval stb. alkotott savaddíciós sôt értünk.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek valamennyi izomerjére és ezek keverékeire is kiterjed.

Az (I) általános képletű vegyületek izomerjein adott esetben királis centrum jelenléte miatt mindkét enantiomert, továbbá bizonyos szubsztitúciók során adott esetben fellépő diasztereomereket, tautomereket, és ezek keverékét, mint például racemát, is értjük.

Az (I) általános képletű vegyületek egy előnyös alcsoportját azok a 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik képezik, ahol

R^1 jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport,

R^2 jelentése egy $-(CH_2)_n-R^3$ általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése fenoxics csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, guanilcs csoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcs csoport, amely adott

esetben fenilcsoporttal vagy morfolinocsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben egy vagy két 1-2 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített, vagy R^4 és R^5 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt oxo-pirrolidinilcsoport, ftálimidocsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz, és adott esetben 1 vagy 2 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, fenilcsoport, fenoxicssoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy fenoxi-(1-4 szénatomos hidroxi-alkil)-csoport, ahol a felsorolt helyettesítőknél a fenil- vagy fenoxicssoport adott esetben halogénatommal vagy 1-2 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2.

Célszerűek azok a 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok és gyógyászati lág alkalmas savaddíciós sóik, ahol

R^1 jelentése nitrocssoport vagy aminocsoport,

R^2 jelentése egy $-(CH_2)_nR^3$ általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése fenoxicssoport, klóratom vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, guanil-csoport vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal, dimetoxi-fenil-csoporttal vagy morfolinocsoporttal helyettesített, vagy

R^4 és R^5 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt, oxo-pirrolidinilcsoport, ftálimidocsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz, és adott esetben 1 vagy 2 azonos

vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, metoxi-fenil-csoport, fluor-fenil-csoport, benzilcsoport vagy (metoxi-fenoxi)-(hidroxipropil)-csoport,

n értéke 0, 1 vagy 2.

Különösen előnyösek a fenti célszerű (I) általános képletű vegyületek közül azok a 7,8-dihidro-8,8-diszubsztituált-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok és gyógyászati lág alkalmas savaddíciós sóik, ahol R¹ jelentése aminocsoport.

Az (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot úgy állítjuk elő, hogy

- a) az R² helyén egy -(CH₂)_n-R³ általános képletű csoportot, ahol R³ jelentése fenoxics csoport halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport, n értéke 0, 1 vagy 2, tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R¹ jelentése nitrocsoport, a (II) képletű 8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint egy (IV) általános képletű acilezőszerrel, ahol Y jelentése kilépő csoport, X jelentése halogénatom, fenoxics csoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, n értéke 0, 1 vagy 2, reagáltatjuk; vagy
- b) az R² helyén egy -(CH₂)_n-R³ általános képletű csoportot, ahol R³ jelentése egy -NR⁴R⁵ általános képletű csoport, ahol R⁴, R⁵ és n jelentése az (I) általános képletnél megadott, tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R¹ jelentése nitrocsoport, a (II) képletű 8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint egy (IV) általános képletű acilezőszerrel, ahol Y és X jelentése, egymástól függetlenül, kilépő csoport, n jelentése a fenti, reagáltatjuk, és a kapott (III) általános képletű acilezett vegyületet, ahol X és n jelentése a fenti, egy HNR⁴R⁵ általános képletű aminnal, ahol R⁴ és R⁵ jelentése a fenti, reagáltatunk;

és kívánt esetben egy kapott, az R^1 helyén nitrocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadott, redukcióval az R^1 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk,

és kívánt esetben egy kapott, az R^1 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, egy 1-4 szénatomos alkánsavval vagy aktív acilező származékával reagáltatunk;

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű bázist gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk, vagy savaddíciós sójából felszabadítjuk.

A (II) képletű 8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepint a 191 702 Isz. magyar szabadalmi leírásból ismert eljárással állíthatjuk elő.

A 8-as helyzetű nitrogénatomot a (IV) általános képletű acilezőszerrel önmagában ismert módon acilezzük. Acilezőszerként általában savkloridot, savanhidridet vagy klór-szénsav-észtert alkalmazunk, adott esetben savmegkötőszer jelenlétében, oldószer jelenlétében vagy anélkül. Az acilezést többnyire -20 és $+150$ °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

Az acilezési reakciók kivitelezésére vonatkozólag lásd Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Carbonsäure und Carbonsäure-Derivate, E5 kötet, G. Thieme Verlag, Stuttgart; S. Patai: The chemistry of amides, Interscience Publishers, 1970.

A (III) általános képletű acilezett származék és a HNR^4R^5 általános képletű amin reakcióját szintén a szakirodalomból ismert módon vitelezzük ki [Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, XI. kötet, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957; S. Patai: The chemistry of amine group, Interscience Publishers, 1968].

A nitrocsoportot önmagában ismert módon redukcióval alakíthatjuk át aminocsoporttá. A redukciót végezhetjük például ón(II)-kloriddal, vagy katalizá-



tor jelenlétében hidrogénforrás alkalmazásával. A katalizátor például Raney-nikkel, palládium vagy platina-oxid, a hidrogénforrás például hidrogéngáz, hidrazin, hidrazin-hidrát, hangyasav, trialkil-ammónium-formiát vagy alkálifém-formiát lehet.

Kívánt esetben egy (I) általános képletű bázist szerves savval reagáltatva gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk, vagy sójából egy erősebb bázissal felszabadítjuk.

Az új (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatását in vitro és in vivo módszerekkel vizsgáltuk. Referens anyagként a 191 698 Isz. magyar szabadalmi leírásból illetve a 2 162 184 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásból ismert (\pm)-8-metil-5-(4-amino-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint ("A" jelű vegyület) használtuk.

In vitro vizsgálat: AMPA antagonistá hatás kimutatása

Spreading depression teszt

A vizsgálat azon alapul, hogy izolált csirke retina preparátumban kaináttal "spreading depression" jelenséget idézünk elő. A "spreading depression" kifejlődését AMPA/kainát antagonisták gátolják (késleltetik). [Sheardown M. J.: The triggering of spreading depression in the chicken retina: a pharmacological study. Brain Res. (1993), 607(1-2): 189-94].

A kapott IC₅₀-értékeket az I. táblázat tartalmazza.

I. táblázat

In vitro AMPA antagonist hatás kimutatása spreading depression tesztben

Vegyület (példa száma)	IC ₅₀ (μM)
36	2,8
21	6,5
"A"	9,5

Az I. táblázatból leolvasható, hogy az új vegyületek spreading depression gátló hatása jelentősen meghaladja a referens vegyületét.

In vivo vizsgálatok

Maximális elektrosokk teszt (MES)

Vizsgálatainkat 20-30 g tömegű NMRI törzsből származó hím egereken végeztük, Swinyard és mtsai módszere szerint. [Swinyard, E.A., W.C. Brown and L.S. Goodman, J.Pharmacol., 106, 319 (1952)]. A 10 állatból álló csoportokat a vizsgálandó anyag különböző dózisaival, vagy vivőanyaggal ip. kezeltük. 30 perc elteltével corneális elektródákon keresztül 50 Hz frekvenciájú 40 mA erősségű elektrosokkot alkalmaztunk, 0,4 másodpercen keresztül. Csoportonként regisztráltuk azoknak az állatoknak a számát amelyeknél a hátsóláb tónusos extenzor görcse alakult ki. Csoportonkénti gyakoriságokból a kontrollcsoporthoz (vivőanyag csoport) viszonyítva %-os gátlást számoltunk, majd Litchfield és Wilcoxon módszere szerint meghatároztuk az ED₅₀ értéket. [Litchfield, J.T. és Wilcoxon, F., J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99 (1949)].

Izomrelaxáns hatás

A vizsgálatokat Hoppe módszerét követve 20-25 g súlyú hím NMRI egereken végeztük, dózisonként 10-10 állattal. [Hoppe, J.O. (1950) J. Pharmacol. Exp. Ther. 100, 333]. A tesztanyagokkal történő ip. kezelés után 1 órán keresztül 10 percenként, azt követően félóránként olvastuk le az izomgyengéséget mutató állatok számát. Izomgyengének minősült az az egér, amely a 60°-ban megdöntött ferde rácsra helyezve arról 30 mp-en belül leesett. Minden leolvasási időpontban ED₅₀ értéket határoztunk meg az adott vegyületre. Hatástartamként addig a leolvasási időpontig eltelt időt határoztuk meg, melyben a vizsgált molekula még legalább 30 %-os hatást produkált.

A 21. példa szerinti approximatív görcsgátló ED₅₀ értéke maximális elektrosokk teszten 10 mg/kg ip., ugyanakkor 60 mg/kg ip. dózisban a molekula semmiféle izomrelaxáns hatást nem mutatott ferde rács teszten. Ezzel szemben a referens "A" jelű vegyület görcsgátló ED₅₀ értéke 6,9 mg/kg, ám a molekula már ennek közel 4,5 -szeresében is kb. 50 %-os izomrelaxáns hatást produkált, 60 mg/kg dózisban pedig a kezelt állatok 100 %-a lett izomgyenge. A klinikumban potenciális előnyt jelent a referens molekulával szemben, hogy a vizsgált találmány szerinti vegyület nem rendelkezik a terápiás alkalmazást korlátozó izomrelaxáns hatással.

A fenti vizsgálati eredmények alapján az új (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok jelentős görcsgátló és neuroprotektív hatással rendelkeznek, ugyanakkor izomrelaxáns hatásuk nincs vagy csak igen gyenge. Ezért elsősorban antiepileptikumként alkalmazhatók, és ezen alkalmazásuk során az izomrelaxáció hiánya számottevő előnyt biztosít az ismert AMPA/kainát antagonistá 2,3-benzodiazepin-származékokkal szemben.

Így az új (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok felhasználhatók gyógyászati készítmények hatóanyagaként.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója terápiásan hatékony mennyiségét tartalmazzák egy vagy több szokásos vivőanyag mellett.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények perorális, parenterális vagy rektális beadásra vagy helyi kezelésre alkalmas, szilárd vagy folyékony készítmények lehetnek.

A perorálisan beadható szilárd gyógyászati készítmények lehetnek porok, kapszulák, tabletták, filmbevonatú tabletták, mikrokapszulák stb., és vivőanyagként tartalmazhatnak kötőanyagokat, például zselatint, szorbitot, poli(vinil-pirrolidon)-t stb.; töltőanyagokat, például laktózt, glukózt, keményítőt, kalcium-foszfátot stb.; tablettázási segédanyagokat, például magnézium-sztearátot, talkumot poli(etilén-glikol)-t, szilícium-dioxidot stb; nedvesítőszereket, például nátrium-lauril-szulfátot stb.

A perorálisan beadható folyékony gyógyászati készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók, amelyek vivőanyagként például szuszpendálószer, így zselatint, karboxi-metil-cellulózt stb.; emulgeálószer, így szorbitán-monooleátot stb.; oldószer, így vizet, olajokat, glicerint, propilén-glikolt, etanolt; tartósítószereket, így p-hidroxi-benzoészav-metil-észtert stb. tartalmaznak.

A parenterálisan beadható gyógyászati készítmények általában a hatóanyag steril oldatából állnak.

A fentebb példaként megemlített és az egyéb adagolási formák önmagukban ismertek, lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA, (1990).

A találmány szerinti gyógyászati készítmények általában 0,1-95,0 tömeg % mennyiségben tartalmazzák az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját. Jellemző napi dózis felnőtt betegek számára 0,1-20 mg (I) általános képletű vegyület vagy savaddíciós sója, amely egy vagy több részletben adható be. A tényleges dózis számos tényezőtől függ, és az orvos állapítja meg.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket az (I) általános képletű vegyületből vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sójából álló hatóanyag és a vivőanyag(ok) összekeverésével, és a kapott keverék önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé való alakításával állítjuk elő. Az alkalmazható módszerek a szakirodalomból, például a fentebb említett kézikönyvből [Remington's Pharmaceutical Sciences] ismertek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen olyan (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin–származékot vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazzák hatóanyagoként, ahol

R^1 jelentése nitrocsoporthoz vagy aminocsoport,

R^2 jelentése egy $-(CH_2)_n-R^3$ általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése fenoxycsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxycsoport vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, guanilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy morfolinocsoporttal

helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben egy vagy két 1-2 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített, vagy

R^4 és R^5 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt oxopirrolidinilcsoport, ftálimidocsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy

oxigénatomot tartalmaz, és adott esetben 1 vagy 2 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, fenilcsoport, fenoxicssoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy fenoxi-(1-4 szénatomos hidroxi-alkil)-csoport, ahol a felsorolt helyettesítőknél a fenil- vagy fenoxicssoport adott esetben halogénatommal vagy 1-2 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények különösen előnyösen olyan (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazzák hatóanyagként, ahol

R¹ jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport,

R² jelentése egy -(CH₂)_nR³ általános képletű csoport, ahol

R³ jelentése fenoxicssoport, klóratom vagy egy -NR⁴R⁵ általános képletű csoport, ahol

R⁴ és R⁵ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, guanilcsoport vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal, dimetoxi-fenil-csoporttal vagy morfolinocsoporttal helyettesített, vagy

R⁴ és R⁵ jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt, oxo-pirrolidinilcsoport, ftálimidocsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz, és adott esetben 1 vagy 2 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, metoxi-fenil-csoport, fluor-fenil-csoport, benzilcsoport vagy (metoxi-fenoxi)-(hidroxi-propil)-csoport,

n értéke 0, 1 vagy 2.



A találmány egy gyógyászati kezelési eljárásra is kiterjed, ahol a különösen epilepsziában szenvedő betegnek egy (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5][2,3]benzodiazepin-származék vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sója nem-toxikus mennyiségét adjuk be.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

1. példa

8-Metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-karbonsav- - fenil-észter

600 cm³ kloroformba 20,0 g (61,9 mmol) 8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint teszünk, majd az elegyhez 5-10 °C-on 15 perc alatt 37,2 g (237,6 mmol) klór-hangyasav-fenil-észtert csepegtetünk. A szuszpenziót 7 órát forraljuk, miközben az elegy tiszta oldattá alakul. Az oldatot hűtés után vákuumban bepároljuk, a bepárlási maradékhoz 300 cm³ dietil-étert adunk, majd az elegyet 16 órán át 25 °C-on kevertetjük. A kapott kristályokat szűrjük, háromszor 50 cm³ dietil-éterrel mossuk. Így 26,0 g (94,9 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 218-220 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,25 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,77 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,4 (2H, m), 7,2 (3H, m), 6,81 (1H, s), 6,55 (1H, s), 6,07 (1H, s), 6,02 (1H, s), 6,36 (1H, qa, J=1,1 Hz), 2,36 (3H, d, J=1,1 Hz).

2. példa

7-(2-Klór-acetil)-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

45 cm³ (564,6 mmol) klór-acetil-kloridba 10 perc alatt, jeges vizes hűtés közben 15,0 g (46,4 mmol) 8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint teszünk. Az oldat 5 percig 25 °C-on történő kevertetés után zavarossá válik. Az elegyet 80 °C-on 60 percet kevertetjük, majd 15 percet forraljuk.

Hűtés után 450 g jégre öntjük és 3 óra kevertetés után a kivált kristályokat szűrjük, háromszor 60 cm³ vízzel mossuk, infralámpa alatt szárítjuk. A nyers terméket 150 cm³ etanollal 5 percet forraljuk, majd a kristályokat hűtés után szűrjük, etanollal és dietil-éterrel mossuk. Így 15,5 g (83,5 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 228-229 °C.

Elemanalízis: C₁₉H₁₄ClN₃O₅ (399,79) képlet alapján:

számított: N 10,51 %;

mért: N 10,28 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,28 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,77 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,38 (1H, bs), 6,05 (2H, s), 4,09 (2H, s), 2,28 (3H, s).

3. példa

7-(3-Klór-propionil)-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

45 cm³ (461,9 mmol) 3-klór-propionil-kloridba 10 perc alatt, jeges vizes hűtés közben 15,0 g (46,4 mmol) 8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-di-oxolo[4,5-h]-[2,3]benzodiazepint teszünk. Az elegyet 25 °C-on 22 órát kevertetjük, majd 450 g jégre öntjük. 3 óra kevertetés után a kivált kristályokat szűrjük, háromszor 60 cm³ vízzel mossuk, infralámpa alatt szárítjuk. A nyers terméket 300 cm³ diklór-metánban oldjuk, 200 cm³ vízzel mossuk. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, a bepárlási maradékot 100 cm³ etanollal 10 percet forraljuk, majd a kristályokat hűtés után szűrjük, etanollal és dietil-éterrel mossuk. Így 14,1 g (73,4 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 207-209 °C.

Elemanalízis: C₂₀H₁₆ClN₃O₅ (413,82) képlet alapján:

számított: C 58,05 %, H 3,90 %, N 10,15 %, Cl 8,57 %,

mért: C 58,66 %, H 4,02 %, N 9,96 %, Cl 8,53 %.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,28 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,77 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,35 (1H, bs), 6,05 (2H, bs) 3,86 (2H, m), 3,1-2,9 (2H, m), 2,27 (3H, s).

4. példa

8-Metil-7-(metil-karbamoil)-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

Egy 200 cm^3 -es savállóacélból készült bombacsőbe bemérünk 5 g (11,3 mmol) 1. példa szerint előállított vegyületet, 50 cm^3 etanolt és $14,4\text{ cm}^3$ 33 %-os (136,6 mmol) etanolos metil-amint. A bombacsövet lezárjuk, az elegyet $90\text{ }^\circ\text{C}$ -on 8 órát kevertetjük. Éjszakára $25\text{ }^\circ\text{C}$ -on hagyjuk, másnap a bombacsövet kinyitjuk. A kivált kristályokat szűrjük, háromszor 5 cm^3 etanollal és kétszer 20 cm^3 dietil-éterrel mossuk. Így 3,6 g (83,9 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja nagyobb, mint $250\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,25 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,70 (1H, s), 6,40 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,10 (1H, m), 6,01 (2H, s) 2,97 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 2,21 (3H, s).

5. példa

8-Metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-karbonsav-(2-morfolino-4-il-etil)-amid

Egy 200 cm^3 -es savállóacélból készült bombacsőbe bemérünk 10,0 g (22,6 mmol) 1. példa szerint előállított vegyületet, 100 cm^3 etanolt és 19,08 g (146,6 mmol) 4-(2-amino-etil)-morfolint. A bombacsövet lezárjuk, az elegyet $110\text{ }^\circ\text{C}$ -on 24 órát kevertetjük. Másnap a bombacsövet kinyitjuk, az elegyet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 400 cm^3 vízzel 5 órát kevertetjük, majd háromszor 200 cm^3 kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magné-

zium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A 8,0 g bepárlási maradékot szilikagéles oszlopon kloroform és metanol elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciót bepároljuk, a bepárlási maradékot 50 cm³ diizopropil-éterrel egy órát kevertetjük. A kapott kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 5,8 g (35,8 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 218-220 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,27 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,88 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,06 (1H, t, J=2,8 Hz), 6,98 (1H, s), 6,59 (1H, s), 6,31 (1H, s), 6,12 (2H, s), 3,60 (4H, m), 3,3 (2H, s), 2,5-2,1 (6H, m), 2,09 (3H, s).

6. példa

7-(Guanidino-karbonil)-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

8,9 g (20 mmol) 1. példa szerint előállított vegyületet 300 cm³ abszolút etanolban szuszpendálunk és 4,0 g 97 %-os (40 mmol) guanidin-hidrokloridot adunk hozzá. A szuszpenzióhoz 15 perc alatt 2,3 g nátrium-metilátot adagolunk és az elegyet 3 órán át kevertetés közben forraljuk. A szuszpenziót hűtés után szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 250 cm³ vizet adunk, és egy óra kevertetés után a kapott kristályokat szűrjük, háromszor 30 cm³ vízzel mossuk. Így 7,6 g 202-206 °C között olvadó nyers terméket kapunk, melyet szilikagéles oszlopon kloroform és metanol elegyével eluálunk. A megfelelő frakciót bepároljuk, a bepárlási maradékot 40 cm³ dietil-éterrel kristályosítjuk. A kristályokat szűrjük, dietil-éterrel mossuk. Így 6,1 g (74,8 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 204-206 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,21 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,82 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,00 (1H, s), 6,50 (1H, s), 6,31 (1H, s), 6,13 (1H, s), 6,05 (1H, s), 2,22 (3H, s).

7. példa

7-[(4-Benzil-piperidin-1-il)-karbonil]-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxo- lo[4,5-h]-[2,3]benzodiazepin

Egy 200 cm³-es savállóacélból készült bombacsőbe bemérünk 8,0 g (18 mmol) 1. példa szerint előállított vegyületet, 80 cm³ etanolt és 32 cm³ (180 mmol) 4-benzil-piperidint. A bombacsövet lezárjuk, az elegyet 110 °C-on 24 órát kever-
tetjük. A bombacsövet kinyitjuk, az elegyet vákuumban bepároljuk. A bepárlási
maradékhoz 250 cm³ dietil-étert adunk és két órás kevertetés után a kapott
kristályokat szűrjük, dietil-éterrel mossuk. Így 6,4 g (60,4 %) cím szerinti vegyü-
letet nyerünk, melynek olvadáspontja 211-212,5 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,20 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,72 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,40-7,00
(5H, m), 6,69 (1H, s), 6,46 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,03 (2H, s), 4,00 (2H, d, J=15
Hz), 2,66 (2H, t, J=13 Hz), 2,52 (2H, d, J=7 Hz), 2,07 (3H, s), 1,80-1,50 (3H,
m), 1,3-1,1 (2H, m).

8. példa

7-[2-(N-Benzil-(2-morfolino-etil)-amino)-acetil]-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3- -dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

12,0 g (30 mmol) 2. példa szerint előállított vegyület, 250 cm³ acetonitril és 14,9
g (66 mmol) benzil-(2-morfolin-4-il-etil)-amin elegyét 7 órán át forraljuk. A reak-
cióelegyet hűtés után szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepár-
lási maradékot 300 cm³ diklór-metánban oldjuk, kétszer 100 cm³ vízzel mossuk.
A szerves fázist vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot (11,4 g)
szilikagéles oszlopon kloroform és metanol elegyével eluáljuk. A megfelelő
frakciót vákuumban bepároljuk, majd 0,1 Hgmm-es vákuumban szívatjuk. Így
10,0 g (57,1 %) cím szerinti kristályos habot nyerünk, melynek olvadáspontja
69-70 °C.

Elemanalízis: $C_{32}H_{33}N_5O_6$ (583,65) képlet alapján:

számított: N 12,00 %;

mért: N 11,82 %.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,23 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,59 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,25 (5H, m), 6,77 (1H, s), 6,44 (1H, s), 6,33 (1H, s), 6,04 (2H, s), 3,91 (3H, bs), 3,62 (5H, m), 2,93 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,37 (4H, m), 2,28 (3H, s).

9. példa

7-{2-[N-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amino]-acetil}-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

14,4 g (36 mmol) 2. példa szerint előállított vegyület, 200 cm^3 acetonitril és 15 g (76,8 mmol) N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amin elegyét 5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet hűtés után vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 200 cm^3 vízzel kristályosítjuk, szűrjük, háromszor 50 cm^3 vízzel mossuk, infralámpa alatt szárítjuk. A nyers terméket (19,7 g) szilikagéles oszlopon kloroform és metanol elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciót vákuumban bepároljuk, majd a bepárlási maradékot (7,0 g) 20 cm^3 etil-acetátban oldjuk. Az oldathoz 1,13 g (12,5 mmol) vízmentes oxálsav 25 cm^3 dietil-éterrel készült oldatát adjuk. A kivált kristályokat fél óra kevertetés után szűrjük, dietil-éterrel mossuk. Így 4,8 g cím szerinti vegyület monooxalátját nyerjük, melynek olvadáspontja 124-125 $^{\circ}C$. Az oxálsavas-sóból a bázist 10 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal szabadítjuk fel, majd diklór-metánnal végzett extrakció után a szerves fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot hexán és dietil-éter 1 : 1 arányú elegyében kristályosítjuk, a kristályokat szűrjük. Így 1,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 103-105 $^{\circ}C$.

Elemanalízis: $C_{30}H_{30}N_4O_7$ (558,60) képlet alapján:

számított: N 10,03 %;

mért: N 9,84 %.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,26 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,70 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,80-6,70 (4H, m), 6,45 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,05 (1H, s), 6,01 (1H, s), 3,85 (7H, bs), 3,5 (1H, bs), 2,80-2,50 (7H, m), 2,28 (3H, d, $J=1,1$ Hz).

10. példa

1-[2-{8-Metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-7-il}-2-oxo-etil]-pirrolidin-2-on

2,85 g (33,5 mmol) 2-pirrolidon 60 cm^3 dimetil-szulfoxidos oldatához 3,75 g (33,4 mmol) kálium-terc-butilátot adunk, és fél órás kevertetés után 10 °C-on 10,95 g (27,4 mmol) 2. példa szerint előállított vegyületet mérünk hozzá. A reakcióelegyet 25 °C-on egy órát kevertetjük, majd hűtés közben 45 cm^3 vizet csepegtetünk bele. A kivált kristályokat szűrjük, majd szilikagéles oszlopon hexán és aceton elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciót vákuumban bepároljuk. Így 3,47 g (28,3 %) sárga színű cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 235-237 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,30 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,70 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,06 (1H, s), 6,63 (1H, s), 6,57 (1H, s), 6,13 (2H, bs), 4,6-4,1 (2H, m), 3,28 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,96 (2H, m).

11. példa

7-[2-(4-Benzil-piperidinil)-acetil]-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h]-[2,3]benzodiazepin

10,0 g (25 mmol) 2. példa szerint előállított vegyület, 250 cm^3 acetonitril és 9,64 g (55 mmol) 4-benzil-piperidin elegyét 4 órán át forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 250 cm^3 vízzel kristályosítjuk, három órát 25 °C-on kevertetjük, majd a kapott kristályokat szűrjük, vízzel mosuk. A nyers terméket 200 cm^3 dietil-éterben szuszpendáljuk, majd 30 perc ke-

vertetés után szűrjük, dietil-éterrel mossuk. Így 10,5 g (78,0 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 102-104 °C.

Elemanalízis: $C_{31}H_{30}N_4O_5$ (538,61) képlet alapján:

számított: C 69,13 %, H 5,61 %, N 10,40 %,

mért: C 69,27 %, H 5,72 %, N 10,16 %.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,26 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,68 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,30-7,10 (5H, m), 6,75 (1H, s), 6,46 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,05 (2H, bs), 3,60-3,30 (2H, m), 3,00-2,85 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,15 (2H, m), 1,6 (3H, m), 1,3 (2H, m).

12. példa

N-{2-[8-Metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-il]-2-oxo-etil}-ftálimid

6,0 g (15,0 mmol) 2. példa szerint előállított vegyületet 30 cm³ dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 0,9 g (5,4 mmol) kálium-jodidot és 3,75 g (20,2 mmol) ftálimid-káliumot adunk. Az elegyet 2 órát forraljuk, majd hűtés után 45 cm³ vizet csepegtetünk hozzá. Egy órás kevertetés után a kapott kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket etanolból átkristályosítjuk. Így 3,58 g (46,7 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 206-209 °C.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,28 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,88 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,74 (4H, m), 6,74 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,30 (1H, s), 6,05 (2H, bs), 4,82 (2H, m), 2,26 (3H, s).

13. példa

8-Metil-7-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-acetil]-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin

12,0 g (30 mmol) 2. példa szerint előállított vegyület, 150 cm³ acetonitril és 12,8 g (66,6 mmol) 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin elegyét 6 órán át forraljuk. A reakcióelegyet hűtés után szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 150 cm³ vízzel kristályosítjuk, fél órát 25 °C-on kevertetjük, majd a kapott kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A 16,0 g (96 %) nyers terméket szilikagéles oszlopon hexán és aceton elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciót vákuumban bepárolva, majd a bepárlási maradékot petroléter (30-40 °C) és dietil-éter 2 : 1 arányú elegyével kristályosítva és szűrve 10,1 g (60,6 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 119-120 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,28 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,88 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,00-6,80 (4H, m), 6,78 (1H, s), 6,50 (1H, s), 6,35 (1H, bs), 6,04 (2H, bs), 3,85 (3H, s), 3,68 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,10 (4H, bs), 2,85 (2H, m) 2,75 (2H, m) 2,30 (3H, s).

14. példa

8-Metil-7-[2-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazinil]-acetil]-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin

4,36 g (10,9 mmol) 2. példa szerint előállított vegyület, 70 cm³ acetonitril és 4,2 g (21,8 mmol) 1-(3-metoxi-fenil)-piperazin elegyét 7 órán át forraljuk. A reakcióelegyet hűtés után szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 30 cm³ vízzel kristályosítjuk, fél órát 25 °C-on kevertetjük, majd a kapott kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. Az 5,0 g nyers terméket 100 cm³ etil-alkoholból átkristályosítjuk, a kapott kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel

mossuk. Így 4,0 g (66,1 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 206-208 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,28 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,15 (1H, t, $J=8,2$ Hz), 6,77 (1H, s), 6,55-6,35 (5H, m), 6,04 (2H, bs), 3,77 (3H, s), 3,60 (2H, m), 3,20 (4H, t, $J=4,6$ Hz), 2,80 (4H, m), 2,30 (3H, d, $J=0,9$ Hz).

15. példa

(\pm)-7-[2-{4-(2-Hidroxi-3-(2-metoxi-fenoxi)-propil)-piperazinil}-acetil]-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

20 g (50 mmol) 2. példa szerint előállított vegyület, 300 cm³ acetonitril és 29,0 g (108,9 mmol) 1-(2-metoxi-fenoxi)-3-piperazin-1-il-2-propanol elegyét 7 órán át forraljuk, majd további 5,1 g (19,2 mmol) 1-(2-metoxi-fenoxi)-3-piperazin-1-il-2-propanolt adunk hozzá. A reakcióelegyet még 24 órán át forraljuk. Ezután hűtjük, vákuumban bepároljuk. Az olajos bepárlási maradékról kétszer 300 cm³ vizet dekantálunk, majd 450 cm³ diklór-metánban oldjuk és kétszer 300 cm³ vízzel mossuk. A diklór-metános fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 200 cm³ vízzel kristályosítjuk, 3 órát 25 °C-on kevertetjük, majd a kapott kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. Az 19,2 g nyers terméket szilikagéles oszlopon kloroform és metanol elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciót bepároljuk, a bepárlási maradékot diizopropil-éterrel kristályosítjuk, a kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 11,2 g (35,6 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 160-161,5 °C.

Elemanalízis: $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_8$ (629,68) képlet alapján:

számított: C 62,95 %, H 5,60 %, N 11,12 %, N 11,12 %,

mért: C 63,52 %, H 5,55 %, N 11,08 %.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,28 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,69 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,00-6,85 (4H, m), 6,77 (1H, s), 6,49 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,05 (2H, m), 4,15 (1H, m),

4,01 (2H, d, J=5,2 Hz), 3,85 (3H, s), 3,65 (1H, m), 3,40 (1H, m), 2,70 (4H, m), 2,55 (6H, m), 2,23 (3H, d, J=1,0 Hz).

16. példa

8-Metil-7-{3-[N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amino]-propionil}-5-(4-nitro-fenil)- 7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

14,9 g (36 mmol) 3. példa szerint előállított vegyület, 200 cm³ acetonitril és 15,0 g (76,8 mmol) N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amin elegyét 3 órán át forraljuk. A reakcióelegyet hűtés után szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 400 cm³ diklór-metánban oldjuk, háromszor 100 cm³ vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot (18,5 g) szilikagéles oszlopon kloroform és metanol elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciót vákuumban bepároljuk, majd 0,1 Hgmm-es vákuumban szívatjuk, a kristályokat összegyűjtjük. Így 15,3 g (74,3 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 64-66 °C.

Elemanalízis: C₃₁H₃₂N₄O₇ (572,62) képlet alapján:

számított: N 9,78 %,

mért: N 9,48 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,24 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,64 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,80-6,70 (3H, m), 6,77 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,33 (1H, s), 6,04 (1H, s), 5,95 (1H, s), 3,85 (3H, s), 2,90-2,60 (8H, m), 2,37 (3H, s), 2,28 (3H, s).

17. példa

7-[3-(N-Benzil-(2-morfolino-etil)-amino)-propionil]-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

10,34 g (25 mmol) 3. példa szerint előállított vegyület, 250 cm³ acetonitril és 12,42 g (55,0 mmol) benzil-(2-morfolin-4-il-etil)-amin elegyét 8 órán át forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 150 cm³ vízzel kristályosítjuk, két órás 25 °C-on történő kevertetés után a kapott kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket (10,8 g) szilikagéles oszlopon kloroform és metanol elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciót vákuumban bepároljuk, majd 0,1 Hgmm-es vákuumban szívatjuk, a kapott kristályokat összegyűjtjük. Így 9,2 g (61,7 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 74-75 °C.

Elemanalízis: C₃₃H₃₅N₅O₆ (597,68) képlet alapján:

számított: C 66,32 %, H 5,90 %, N 11,72 %,

mért: C 65,85 %, H 5,80 %, N 11,78 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,23 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,25 (5H, m), 6,75 (1H, s), 6,39 (1H, s), 6,33 (1H, s), 6,02 (2H, s), 3,65 (6H, m), 3,00-2,40 (12H, m), 2,28 (3H, d, J=1,2 Hz).

18. példa

8-Metil-7-[3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-propionil]-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

12,4 g (30 mmol) 3. példa szerint előállított vegyület, 150 cm³ acetonitril és 12,8 g (66,6 mmol) 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin elegyét 2,5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet hűtés után szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 150 cm³ vízzel kristályosítjuk, 2 órát 25 °C-on kevertetjük, majd

a kapott kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A 17,0 g nyers terméket 120 cm³ vízzel felforraljuk, az olajról a vizet dekantáljuk. A maradékra 50 cm³ diizopropil-étert és kristályosítjuk. Egy órás 25 °C-on történő kevertetés után a kapott kristályokat szűrjük, háromszor 10 cm³ diizopropil-éterrel mossuk. Így 15,4 g (90,2 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 171-173 °C..
Elemanalízis: C₃₁H₃₁N₅O₆ (569,62) képlet alapján:

számított: N 12,29 %,

mért: N 12,39 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,27 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,00-6,80 (4H, m), 6,77 (1H, s), 6,50 (1H, s), 6,34 (1H, bs), 6,00 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,30-2,60 (12H, m), 2,28 (3H, s).

19. példa

8-Metil-7-[3-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazinil]-propionil]-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

6,12 g (14,8 mmol) 3. példa szerint előállított vegyület, 100 cm³ acetonitril és 5,5 g (28,6 mmol) 1-(3-metoxi-fenil)-piperazin elegyét 7 órán át forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 150 cm³ vízzel kristályosítjuk, 1 órát 25 °C-on kevertetjük, majd a kapott kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A 8,0 g nyers terméket szilikagéles oszlopon kloroform és metanol elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciót vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 85 cm³ dietil-éterből átkristályosítjuk. Egy órás 25 °C-on történő kevertetés után a kapott kristályokat szűrjük, háromszor 10 cm³ dietil-éterrel mossuk. Így 5,06 g (60,1 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 165-166 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,33 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,10 (2H, m), 6,68 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,50-6,30 (3H, m), 6,15 (1H, s), 6,10 (1H, s), 3,71 (3H, s), 3,40-2,60 (12H, m), 2,17 (3H, s).

20. példa

7-{3-[4-(4-Fluor-fenil)-4-hidroxi-piperidinil]-propionil}-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

12,4 g (30 mmol) 3. példa szerint előállított vegyület, 250 cm³ acetonitril és 12,9 g (66,1 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-piperidin-4-ol elegyét 2 órán át forraljuk. A reakcióelegyet hűtés után vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 300 cm³ vízzel kristályosítjuk, 2 órát 25 °C-on kevertetjük, majd a kapott kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A 17,0 g nyers terméket 100 cm³ diizopropil-éterben szuszpendáljuk és egy órás 25 °C-on történő kevertetés után a kristályokat szűrjük, háromszor 20 cm³ diizopropil-éterrel mossuk. Így 16,5 g (96,1 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 134-136 °C.

Elemanalízis: C₃₁H₂₉FN₄O₆ (572,60) képlet alapján:

számított: N 9,78 %,

mért: N 9,88 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,33 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,46 (2H, m), 7,07 (3H, m), 6,61 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,10 (1H, s), 4,90 (1H, s), 3,40-2,40 (13H, m), 2,18 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,60 (2H, m).

21. példa

5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-7-karbonsav-(2-morfolino-4-il-etil)-amid

2,0 g (4,17 mmol) 5. példa szerint előállított vegyületet 80 cm³ etanol és 20 cm³ víz elegyébe teszünk. Az elegyhez 0,4 g 10 %-os csontszén-es palládium katalizátort adunk, és 4 perc alatt 15-20 °C között 4,0 cm³ (80,6 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrárt adagolunk hozzá. Az elegyet 4,5 órán át 25 °C-on kevertetjük.

Ezután a katalizátort kiszűrjük, etanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 120 cm³ vizet adunk. Egy órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket kloroform és metanol elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot dietil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, dietil-éterrel mossuk. Így 0,52 g (27,8 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 249-251 °C.

Elemanalízis: C₂₄H₂₇N₅O₄ (449,51) képlet alapján:

számított: C 64,13 %, H 6,05 %, N 15,58 %,

mért: C 64,36 %, H 6,20 %, N 15,20 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,36 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,79 (1H, m), 6,67 (2H, s), 6,65 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,13 (1H, s), 6,01 (1H, s), 5,95 (1H, s), 4,01 (2H, bs), 3,80 (4H, t, J=4,5 Hz), 3,5-3,3 (2H, m), 2,65-2,4 (6H, m), 2,23 (3H, s).

22. példa

5-(4-Amino-fenil)-7-(guanidino-karbonil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-monohidrát

3,0 g (7,34 mmol) 6. példa 6. példa szerint előállított vegyületet 150 cm³ metanol és 30 cm³ víz elegyébe teszünk. Az elegyhez 0,9 g 10 %-os csontszén-palládium katalizátort adunk, és 15 perc alatt 20-25 °C között 6,0 cm³ (120 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrátot adagolunk hozzá. Az elegyet 2,5 órán át 25 °C-on kevertetjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 100 cm³ vizet adunk. Egy órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket kloroform és metanol elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot dietil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, dietil-éterrel mossuk. Így 1,54 g (55,6 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 216-218 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,19 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,1-6,65 (2H, br), 6,92 (1H, s), 6,64 (1H, s), 6,54 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,22 (1H, s), 6,11 (1H, s), 6,04 (1H, s), 5,55 (2H, s), 3,32 (2H, s), 2,19 (3H, s).

23. példa

5-(4-Amino-fenil)-7-[(4-benzil-piperidin-1-il)-karbonil]-8-metil-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin

5,0 g (9,5 mmol) 7. példa szerint előállított vegyületet 200 cm³ kloroform és 90 cm³ metanol elegyében oldunk, hozzáadjuk 5,0 g 10 %-os csontszén-palládium katalizátor 10 cm³ metanoszuszpenzióját, és az elegyet hidrogén atmoszféra alatt szobahőmérsékleten erősen kevertetjük. A redukció 16 óra alatt befejeződik. Ekkor a katalizátort kiszűrjük, háromszor 50 cm³ metanollal mossuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot szilikagéles oszlopon kloroform és metanol elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciót vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 20 cm³ dietil-étert adunk, és egy órát kevertetjük. A kapott kristályokat szűrjük, háromszor 10 cm³ dietil-éterrel mossuk, infralámpa alatt szárítjuk. Így 1,4 g (32,6 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 179-181 °C.

Elemanalízis: $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ (494,60) képlet alapján:

számított: N 11,33 %,

mért: N 11,06 %.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,67 (1H, s), 7,4-7,2 (4H, m), 7,2-7,05 (4H, m), 6,87 (1H, s), 6,80 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 6,78 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 6,08 (2H, s), 4,20 (2H, br), 4,10 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,70-2,55 (1H, m), 2,50-2,45 (1H, m), 2,43 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 1,6 (1H, m), 1,5 (1H, m), 1,4 (1H, m), 1,1-0,95 (1H, m), 0,85-0,70 (1H, m).

24. példa

5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7-[2-((2-morfolino-etil)-amino)-acetil]-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-monohidrát

6,0 g (10,3 mmol) 8. példa szerint előállított vegyületet 240 cm³ metanol és 50 cm³ víz elegyébe teszünk. Az elegyhez 4,8 g 10 %-os csontszénés palládium katalizátort adunk, és 20 perc alatt 20-25 °C között 24,0 cm³ (484 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrárt adagolunk hozzá. Az elegyet 100 órán át 25 °C-on kevertetjük, majd további 2,4 g 10 %-os csontszénés palládiumot és 12,0 cm³ (242 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrárt adagolunk hozzá. Újabb 72 órás kevertetés után a katalizátort kiszűrjük, metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 100 cm³ vizet és 150 cm³ diklór-metánt adunk. 5 perc kevertetés után a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist még kétszer 150 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot kloroform és metanol elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot diizopropil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 3,65 g (76,7 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 92-94 °C.

Elemanalízis: C₂₅H₂₉N₅O₄ · H₂O (481,56) képlet alapján:

számított: N 14,54 %,

mért: N 14,25 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,18 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,00 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,58 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,48 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,08 (1H, s), 5,75 (2H, bs), 3,73 (1H, d, J=16,9 Hz) 3,54 (4H, t, J=4,6), 3,30 (1H, d, J=16,9 Hz), 3,05 (1H, m), 2,62 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,40-2,25 (6H, m), 2,16 (3H, s).

25. példa

5-(4-Amino-fenil)-7-{2-[N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amino]-acetil}-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

7,0 g (12,5 mmol) 9. példa szerint előállított vegyületet 400 cm³ etanol és 84 cm³ víz elegyében teszünk. Az elegyhez 2,8 g 10 %-os csontszén-palládium katalizátort adunk, és 30 perc alatt 20-25 °C között 17,5 cm³ (353 mmol) 98 %-os hidrazin-hidráttal adagolunk hozzá. Az elegyet 73 órán át 25 °C-on kevertetjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, etanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 80 cm³ vizet adunk. Egy órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket diizopropil-éterben szuszpendáljuk, majd szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 3,95 g (59,8 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 88-90 °C.

Elemenálízis: C₃₀H₃₂N₄O₅ (528,59) képlet alapján:

számított: N 10,60 %,

mért: N 10,32 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,32 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,80-6,67 (5H, m), 6,65 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,31 (1H, s), 6,03 (1H, s), 5,96 (1H, s), 3,98 (2H, bs), 3,83 (6H, s), 3,79 (1H, d, J=16,2 Hz), 3,41 (1H, d, J=16,2 Hz), 2,85-2,65 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,28 (3H, s).

26. példa

5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-acetil]-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

5,5 g (9,9 mmol) 13. példa szerint előállított vegyületet 220 cm³ etanol és 55 cm³ víz elegyében teszünk. Az elegyhez 1,65 g 10 %-os csontszén-palládium katalizátort adunk, és 10 perc alatt 20-25 °C között 9,0 cm³ (182 mmol) 98 %-os

hidrazin-hidrártot adagolunk hozzá. Az elegyet 2 órán át 25 °C-on kevertetjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, etanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 170 cm³ vizet adunk. Két órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket diizopropil-éterben szuszpendáljuk, majd szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 4,3 g (81,4 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 130-132 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,33 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,0-6,8 (4H, m), 6,74 (1H, s), 6,73 (1H, s), 6,66 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,32 (1H, d, J=1,4 Hz), 6,04 (1H, d, J=1,3 Hz), 5,99 (1H, d, J=1,3 Hz), 4,03 (2H, bs), 3,84 (3H, s), 3,68 (1H, d, J=15,6 Hz), 3,39 (1H, d, J=15,6 Hz), 3,1 (4H, bs), 2,90-2,65 (4H, m), 2,30 (3H, d, J=1,1 Hz).

27. példa

(±)-5-(4-Amino-fenil)-7-[2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenoxi)-propil]-piperazinil}-acetil]-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

6,3 g (10 mmol) 15. példa szerint előállított vegyületet 180 cm³ etanol és 36 cm³ víz elegyében teszünk. Az elegyhez 2,5 g 10 %-os csontszén-palládium katalizátort adunk, és 15 perc alatt 20-25 °C között 12,0 cm³ (242 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrártot adagolunk hozzá. Az elegyet 4 órán át 25 °C-on kevertetjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, etanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 200 cm³ vizet adunk. Két órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket kloroform és metanol elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot dietil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, dietil-éterrel mossuk. Így 3,4 g (56,8 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 118-120 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,30 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,00-6,80 (4H, m), 6,72 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,64 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,3 (1H, d, J=1,1 Hz), 6,02 (1H, s), 5,97 (1H, s), 4,09 (1H, m), 4,01 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,63 (1H, dd, J=15,7 és 2,7 Hz), 3,33

(1H, dd, J=15,7 és 2,6 Hz), 2,67 (4H, m), 2,62-2,42 (7H, m), 2,28 (3H, d, J=1,1 Hz).

28. példa

5-(4-Amino-fenil)-7-[3-{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-metil-etil-amino}-propionil]-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-dihidrát

3,0 g (5,2 mmol) 16. példa szerint előállított vegyületet 100 cm³ metanol és 20 cm³ víz elegyében teszünk. Az elegyhez 2,4 g 10 %-os csontszén-palládium katalizátort adunk, és 30 perc alatt 20-25 °C között 12,0 cm³ (242 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrátot adagolunk hozzá. Az elegyet 22,5 órán át 25 °C-on kevertetjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 50 cm³ vizet adunk. Egy órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket kloroform és metanol elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot 0,1 Hgmm-es vákuumban szívatjuk, a kapott kristályokat összegyűjtjük. Így 1,6 g (57,1 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 71-72,5 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,19 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,98 (1H, s), 6,76 (2H, m), 6,65 (1H, m), 6,68 (1H, s), 6,57 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,45 (1H, s), 6,13 (1H, s), 6,05 (1H, s), 5,74 (2H, bs), 3,70 (3H, s), 3,69 (3H, s), 2,65-2,40 (8H, m), 2,20 (3H, s), 2,13 (3H, d, J=1,0 Hz).

29. példa

5-(4-Amino-fenil)-7-[3-{N-benzil-(2-morfolino-etil-amino)}-propionil]-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

5,2 g (8,7 mmol) 17. példa szerint előállított vegyületet 175 cm³ metanol és 35 cm³ víz elegyében teszünk. Az elegyhez 1,4 g 10 %-os csontszén-palládium

katalizátort adunk, és 10 perc alatt 20-25 °C között 7,0 cm³ (141 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrátot adagolunk hozzá. Az elegyet 24 órán át 25 °C-on kevertetjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 100 cm³ vizet és 150 cm³ diklór-metánt adunk. 5 perc kevertetés után a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist még kétszer 150 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot kloroform és metanol elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot diizopropil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 0,4 g (8,2 %) cím szerinti vegyületet nyerünk (vékonyréteg-kromatográfia: etanol : ammónia = 9 : 1 arányú elegyben futtatva R_f = 0,75), melynek olvadáspontja 114-116 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,31 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,26 (5H, m), 6,72 (1H, s), 6,64 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,62 (1H, s), 6,31 (1H, d, J=1,6 Hz), 6,05 (1H, d, J=1,6 Hz), 5,97 (1H, d, J=1,6 Hz), 3,98 (2H, s), 3,64 (6H, m), 2,93-2,68 (4H, m), 2,63 (2H, m), 2,44 (2H, m), 2,36 (4H, m), 2,25 (3H, s).

30. példa

5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7-[3-(2-morfolino-etilamino)-propionil]-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin

A 17. példa alapján előállított vegyület redukcióját a 29. példa eljárása szerint végezve a reakcióban a 29. példa szerinti vegyület debenzil-származéka is képződik. A két vegyületet egymástól a fenti oszlopkromatográfiás módszerrel választjuk el. A megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot diizopropil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 0,7 g (16,9 %) cím szerinti vegyületet nyerünk (vékonyréteg-kromatográfia: etanol : ammónia = 9 : 1 arányú elegyben futtatva R_f = 0,65), melynek olvadáspontja 122-124 °C.

Elemanalízis: $C_{26}H_{31}N_5O_4$ (477,57) képlet alapján:

számított: N 14,66 %,

mért: N 14,46 %.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,32 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,67 (2H, s), 6,64 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,32 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 6,04 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 5,97 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 4,10 (2H, bs), 3,68 (4H, t, $J=4,7$ Hz), 3,2-2,5 (8H, m), 2,43 (4H, t, $J=4,6$ Hz), 2,27 (3H, d, $J=1,1$ Hz).

31. példa

5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7-[3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-propionil]-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

10,2 g (17,9 mmol) 18. példa szerint előállított vegyületet 300 cm^3 etanol és 60 cm^3 víz elegyében teszünk. Az elegyhez 4,0 g 10 %-os csontszén-palládium katalizátort adunk, és 20 perc alatt $20-25^\circ\text{C}$ között 20 cm^3 (404 mmol) 98 %-os hidrazin-hidráttal adagolunk hozzá. Az elegyet 24 órán át 25°C -on kevertetjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, etanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 200 cm^3 vizet adunk. Egy órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket kloroform és metanol elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot diizopropil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 1,15 g (11,9 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja $190-194^\circ\text{C}$.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,35 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,1-6,8 (4H, m), 6,74 (1H, s), 6,73 (1H, s), 6,64 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,32 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,02 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 5,93 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 4,00 (2H, bs), 3,85 (3H, s), 3,07 (4H, m), 3,0-2,7 (4H, m), 2,69 (4H, m), 2,28 (3H, d, $J=1,1$ Hz).

32. példa

5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7-[3-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazinil]-propionil]-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

5,0 g (8,8 mmol) 19. példa szerint előállított vegyületet 250 cm³ etanol és 50 cm³ víz elegyében teszünk. Az elegyhez 1,5 g 10 %-os csontszén palládium katalizátort adunk, és 10 perc alatt 20-25 °C között 8 cm³ (160 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrárt adagolunk hozzá. Az elegyet 5 órán át 25 °C-on kevertetjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, etanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 100 cm³ vizet adunk. Egy órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket hexán és acetone elegyével szilikagél oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot diizopropil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 2,9 g (61,2 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 105-106,5 °C.

Elemenálízis: C₃₁H₃₃N₅O₄ · H₂O (557,66) képlet alapján:

számított: C 66,76 %, H 6,33 %, N 12,56 %;

mért: C 66,57 %, H 6,24 %, N 12,54 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,34 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,14 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,72 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,62 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,51 (1H, dd, J=8,3 és 2,3 Hz), 6,44 (1H, t, J=2,3 Hz), 6,40 (1H, dd, J=8,0 és 2,3 Hz), 6,31 (1H, d, J=0,8 Hz), 6,00 (1H, d, J=1,2 Hz), 5,92 (1H, d, J=1,2 Hz), 4,04 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,14 (4H, t, J=4,8 Hz), 3,0-2,7 (4H, m), 2,61 (4H, t, J=4,8 Hz), 2,27 (3H, d, J=1,2 Hz).

33. példa

5-(4-Amino-fenil)-7-{3-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-propionil}-8-metil-
-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

9,0 g (15,7 mmol) 20. példa szerint előállított vegyületet 360 cm³ etanol és 70 cm³ víz elegyében teszünk. Az elegyhez 3,6 g 10 %-os csontszén-palládium katalizátort adunk, és 20 perc alatt 20-25 °C között 18 cm³ (363 mmol) 98 %-os hidrazin-hidráttal adagolunk hozzá. Az elegyet 68 órán át 25 °C-on kevertetjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, etanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 200 cm³ vizet adunk. Két órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A nyers terméket hexán és aceton elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a bepárlási maradékot diizopropil-éterrel kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 3,47 g (40,87 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 130-132 °C.

Elemanalízis: C₃₁H₃₁FN₄O₄ (542,62) képlet alapján:

számított: C 68,62 %, H 5,76 %, N 10,33 %;

mért: C 68,52 %, H 5,88 %, N 10,12 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,47 (2H, m), 7,21 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,10 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,59 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,46 (1H, s), 6,14 (1H, s), 6,05 (1H, s), 5,71 (2H, s), 4,82 (1H, s), 2,67 (6H, m), 2,43 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,57 (2H, m).

34. példa

5-(4-Amino-fenil)-7-(2-klór-acetil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

4,0 g (10 mmol) 2. példa szerint előállított vegyületet 160 cm³ etanolba teszünk, hozzáadunk 9,0 g (40 mmol) kristályos ón(II)-kloridot (SnCl₂·2H₂O), és 1,5 órát forraljuk. Hűtés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 120 cm³ vizet adunk és háromszor 100 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános fázist kétszer 30 cm³ 5 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal és kétszer 150 cm³ vízzel mossuk, majd szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 50 cm³ diizopropil-étert adunk, majd 30 perc kevertetés után a kapott kristályokat szűrjük. Így 1,9 g (51,6 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 197-199 °C.

¹H NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ 7,27 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,75 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,65 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,35 (1H, s), 6,02 (2H, bs), 4,59 (2H, bs), 4,35 (2H, m), 2,25 (3H, d, J=1,0 Hz).

35. példa

5-(4-Amino-fenil)-7-(3-klór-propionil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

6,18 g (15 mmol) 3. példa szerint előállított vegyületet 180 cm³ etanolba teszünk, hozzáadunk 16,92 g (75 mmol) kristályos ón(II)-kloridot (SnCl₂·2H₂O), és 70 percet forraljuk. Hűtés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 200 cm³ vizet adunk, majd az oldatot 10 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 11-re lúgosítjuk. Az elegyet ötször 200 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános fázist kétszer 250 cm³ vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 100 cm³ diizopropil-étert adunk, majd 60 perc kevertetés után a

kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. A nyers terméket etanolból átkristályosítjuk. Így 1,75 g (30,7 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 162-165 °C.

Elemanalízis: $C_{20}H_{18}ClN_3O_3$ (383,84) képlet alapján:

számított: N 10,95 %,

mért: N 10,65 %.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,33 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,73 (2H, s), 6,66 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,33 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 6,05 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 5,98 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 4,02 (2H, bs), 3,85 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,23 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,27 (3H, d, $J=1,3$ Hz).

36. példa

5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7-(metil-karbamoil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

4,0 g (10,5 mmol) 4. példa szerint előállított vegyületet 200 cm³ etanolba tesszünk, hozzáadunk 10,64 g (47,2 mmol) kristályos ón(II)-kloridot ($SnCl_2 \cdot 2H_2O$), és két órát forraljuk. Hűtés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 150 cm³ vizet adunk, majd az oldatot 10 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 9-re lúgosítjuk. Az elegyet háromszor 300 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 30 cm³ diizopropil-étert adunk, majd 60 perc kevertetés után a kristályokat szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így 1,02 g (27,7 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 188-190 °C.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,27 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,66 (1H, s), 6,65 (1H, s), 6,62 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,13 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 6,05 (1H, m), 6,00 (1H, s), 5,94 (1H, s), 3,7 (2H, bs), 2,92 (3H, d, $J=5,0$ Hz), 2,22 (3H, d, $J=1,2$ Hz).

37. példa

1-[2-[5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-7-il]-2-oxo-etil]-pirrolidin-2-on monohidrát

2,56 g (5,7 mmol) 10. példa szerint előállított vegyületet 100 cm³ metanolba teszünk, hozzáadunk 6,4 g (28,4 mmol) kristályos ón(II)-kloridot (SnCl₂·2H₂O), és két órát forraljuk. Hűtés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 100 cm³ vizet adunk, majd az oldatot 10 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 11-re lúgosítjuk. Az elegyet háromszor 300 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános fázist kétszer 250 cm³ vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 30 cm³ dietil-étert adunk, majd 60 perc kevertetés után a kristályokat szűrjük, dietil-éterrel mossuk. Így 2,14 g (85,9 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 103-105 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,33 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,73 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,63 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,28 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,04 (1H, bs), 5,98 (1H, bs), 4,57 (1H, d, J=17,0 Hz), 4,19 (1H, d, J=17,0 Hz), 3,99 (2H, bs), 3,49 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,42 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,26 (3H, s), 2,04 (2H, m).

38. példa

N-[2-[5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-il]-2-oxo-etil]-ftálimid

4,02 g (7,9 mmol) 12. példa szerint előállított vegyületet 400 cm³ metanolba teszünk, hozzáadunk 8,9 g (39,4 mmol) kristályos ón(II)-kloridot (SnCl₂·2H₂O), és 72 órát forraljuk. Hűtés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 200 cm³ vizet adunk, majd az oldatot 10 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 11-re lúgosítjuk. Az elegyet háromszor 300 cm³ diklór-metánnal

extraháljuk. Az egyesített diklór-metános fázist kétszer 250 cm³ vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 30 cm³ dietil-étert adunk, majd 60 perc kevertetés után a kristályokat szűrjük, dietil-éterrel mossuk. A nyers terméket hexán és acetone elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a maradékot 30 cm³ dietil-éterrel fél órát kevertetjük. A kapott kristályokat szűrjük. Így 1,52 g (40,2 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 189-191 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,85 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,36 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,77 (1H, s), 6,70 (1H, s), 6,66 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,27 (1H, s), 6,04 (1H, s), 6,00 (1H, s), 5,06 (1H, d, J=16,1 Hz), 4,51 (1H, d, J=16,1 Hz), 3,9 (2H, br), 2,25 (3H, d, J=0,8 Hz).

39. példa

5-(4-Amino-fenil)-8-metil-7-[2-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazinil]-acetil]-7H-1,3-dioxolo [4,5-h][2,3]benzodiazepin dihidrát

4,0 g (7,2 mmol) 14. példa szerint előállított vegyületet 100 cm³ etanolba tesszünk, hozzáadunk 8,11 g (36 mmol) kristályos ón(II)-kloridot (SnCl₂·2H₂O), és 7,5 órát forraljuk. Hűtés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 100 cm³ vizet adunk, és az oldatot 10 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 11-re lúgosítjuk. Az elegyet háromszor 300 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 30 cm³ dietil-étert adunk, majd 30 perc kevertetés után a kristályokat szűrjük. A nyers terméket kloroform és metanol elegyével szilikagéles oszlopon eluáljuk, a megfelelő frakciót bepároljuk és a maradékot 30 cm³ dietil-éterrel fél órát kevertetjük. A kapott kristályokat szűrjük. Így 0,25 g (6,6 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 148-150 °C.

Elemanalízis: C₃₀H₃₁N₅O₄ · 2 H₂O (561,64) képlet alapján:

számított: C 64,16 %, H 6,28 %, N 12,47 %;

mért: C 64,66 %, H 6,56 %, N 12,33 %.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,32 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,14 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 6,73 (2H, s), 6,66 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,51 (1H, dd, $J=8,0$ és $1,8$ Hz), 6,42 (2H, m), 6,33 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 6,03 (1H, s), 5,99 (1H, s), 3,99 (2H, bs), 3,78 (3H, s), 3,69 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 3,37 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 3,20 (4H, t, $J=5,0$ Hz), 2,74 (4H, m), 2,29 (3H, d, $J=1,1$ Hz).

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol
- R¹ jelentése nitrocsoporth, aminocsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoil-
-amino-csoport,
- R² jelentése egy -(CH₂)_n-R³ általános képletű csoport, ahol
- R³ jelentése fenoxicsoporth, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-
csoport vagy egy -NR⁴R⁵ általános képletű csoport, ahol
- R⁴ és R⁵ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom,
guanilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy 1-4
szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben
fenilcsoporttal vagy egy telített 5- vagy 6-tagú hetero-
ciklusos csoporttal, amely heteroatomként egy vagy több
nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot
tartalmaz, helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben
1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a
helyettesítő 1-4 szénatomos alkoxicsoporth, vagy
- R⁴ és R⁵ jelentése, a szomszédos nitrogénatommal együtt
oxopirrolidinilcsoport, adott esetben helyettesített ftálimido-
csoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos
csoport, amely heteroatomként egy vagy több nitrogén-
atomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz,
és adott esetben 1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt
hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, fenilcsoport,
fenoxicsoporth, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy
fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a felsorolt
helyettesítőknél a fenil- vagy fenoxicsoporth adott esetben
1-3 azonos vagy különböző szubsztitutenst tartalmaz, ahol
a szubsztituens halogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkoxicsoporth, és a fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport

esetén az alkil-csoport adott esetben 1 vagy 2
hidroxilcsoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,

és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo-
[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol

R¹ jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport,

R² jelentése egy -(CH₂)_n-R³ általános képletű csoport, ahol

R³ jelentése fenoxics csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-
csoport vagy egy -NR⁴R⁵ általános képletű csoport, ahol

R⁴ és R⁵ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, guanil-

csoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott
esetben fenilcsoporttal vagy morfolinocsoporttal

helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben egy vagy

két 1-2 szénatomos alkoxics csoporttal helyettesített, vagy

R⁴ és R⁵ jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt oxo-
pirrolidinilcsoport, ftálimidocsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú,
telített heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy
vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy
oxigénatomot tartalmaz, és adott esetben 1 vagy 2 azonos
vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő
hidroxilcsoport, fenilcsoport, fenoxics csoport, fenil-(1-4
szénatomos alkil)-csoport vagy fenoxi-(1-4 szénatomos
hidroxil-alkil)-csoport, ahol a felsorolt helyettesítőknél a fenil-
vagy fenoxics csoport adott esetben halogénatommal vagy 1-2
szénatomos alkoxics csoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,

és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sói.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-di-
oxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol

- R^1 jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport,
 R^2 jelentése egy $-(CH_2)_nR^3$ általános képletű csoport, ahol
 R^3 jelentése fenoxicsoport, klóratom vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol
 R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, guanil-csoport vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal, dimetoxi-fenil-csoporttal vagy morfolinocsoporttal helyettesített, vagy
 R^4 és R^5 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt, oxo-pirrolidinilcsoport, ftálimidocsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz, és adott esetben 1 vagy 2 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, metoxi-fenil-csoport, fluor-fenil-csoport, benzilcsoport vagy (metoxi-fenoxi)-(hidroxipropil)-csoport,
 n értéke 0, 1 vagy 2,
 és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

4. A 3. igénypont szerinti (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol

- R^1 jelentése aminocsoport,
 R^2 jelentése a 3. igénypontban megadott,
 és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

5. Eljárás az (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott, és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói előállítására,
 a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a) az R^2 helyén egy $-(CH_2)_n-R^3$ általános képletű csoportot, ahol R^3 jelentése fenoxicsoport halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, n értéke 0, 1 vagy 2, tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R^1 jelentése nitrocsoport, a (II) képletű 8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint egy (IV) általános képletű acilezőszerrel, ahol Y jelentése kilépő csoport, X jelentése halogénatom, fenoxicsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, n értéke 0, 1 vagy 2, reagáltatjuk; vagy

b) az R^2 helyén egy $-(CH_2)_n-R^3$ általános képletű csoportot, ahol R^3 jelentése egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol R^4 , R^5 és n jelentése az 1. igénypontban megadott, tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R^1 jelentése nitrocsoport, a (II) képletű 8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint egy (IV) általános képletű acilezőszerrel, ahol Y és X jelentése, egymástól függetlenül, kilépő csoport, n jelentése a fenti, reagáltatjuk, és a kapott (III) általános képletű acilezett vegyületet, ahol X és n jelentése a fenti, egy HNR^4R^5 általános képletű aminnal, ahol R^4 és R^5 jelentése a fenti, reagáltatunk;

és kívánt esetben egy kapott, az R^1 helyén nitrocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, redukcióval az R^1 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk,

és kívánt esetben egy kapott, az R^1 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, egy 1-4 szénatomos alkánsavval vagy aktív acilező származékával reagáltatunk;

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű bázist gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk, vagy savaddíciós sójából felszabadítjuk.

6. Gyógyászati készítmény,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

hatóanyagként egy (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-származékot, ahol

- R^1 jelentése nitrocsoporth, aminocsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoil-
-amino-csoport,
- R^2 jelentése egy $-(CH_2)_n-R^3$ általános képletű csoport, ahol
- R^3 jelentése fenoxicsoporth, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-
csoport vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol
- R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom,
guanilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy 1-4
szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben
fenilcsoporttal vagy egy telített 5- vagy 6-tagú hetero-
ciklusos csoporttal, amely heteroatómként egy vagy több
nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot
tartalmaz, helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben
1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a
helyettesítő 1-4 szénatomos alkoxicsoporth, vagy
- R^4 és R^5 jelentése, a szomszédos nitrogénatómmal együtt
oxopirrolidinilcsoport, adott esetben helyettesített ftálimido-
csoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos
csoport, amely heteroatómként egy vagy több nitrogén-
atomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz,
és adott esetben 1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt
hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, fenilcsoport,
fenoxicsoporth, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy
fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a felsorolt
helyettesítőknél a fenil- vagy fenoxicsoporth adott esetben
1-3 azonos vagy különböző szubsztituentst tartalmaz, ahol
a szubsztituens halogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkoxicsoporth, és a fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport
esetén az alkil-csoport adott esetben 1 vagy 2
hidroxilcsoporttal helyettesített,
- n értéke 0, 1 vagy 2,

vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza egy vagy több szo-
kásos vivőanyag mellett.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmény,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

hatóanyagként egy (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]ben-
zodiazepin-származékot, ahol

R^1 jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport,

R^2 jelentése egy $-(CH_2)_n-R^3$ általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése fenoxics csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-
csoport vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, guanil-
csoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott
esetben fenilcsoporttal vagy morfolinocsoporttal
helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben egy vagy
két 1-2 szénatomos alkoxics csoporttal helyettesített, vagy

R^4 és R^5 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt oxo-
pirrolidinilcsoport, ftálimidocsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú,
telített heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy
vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy
oxigénatomot tartalmaz, és adott esetben 1 vagy 2 azonos
vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő
hidroxilcsoport, fenilcsoport, fenoxics csoport, fenil-(1-4
szénatomos alkil)-csoport vagy fenoxi-(1-4 szénatomos
hidroxil-alkil)-csoport, ahol a felsorolt helyettesítőknél a fenil-
vagy fenoxics csoport adott esetben halogénatommal vagy 1-2
szénatomos alkoxics csoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,

vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

hatóanyagként egy (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot, ahol

R^1 jelentése nitrocsoporthoz vagy aminocsoport,

R^2 jelentése egy $-(CH_2)_nR^3$ általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése fenoxycsoport, klóratom vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, guanilcsoport vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal, dimetoxi-fenil-csoporttal vagy morfolinocsoporttal helyettesített, vagy

R^4 és R^5 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt, oxopirrolidinilcsoport, ftálimidocsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz, és adott esetben 1 vagy 2 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, metoxi-fenil-csoport, fluor-fenil-csoport, benzilcsoport vagy (metoxi-fenoxi)-(hidroxipropil)-csoport,

n értéke 0, 1 vagy 2,

vagy gyógyászati alapon alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza.

9. Gyógyászati kezelési eljárás,

az az jellemző, hogy

a különösen epilepsziában szenvedő betegnek egy (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol

R^1 jelentése nitrocsoporthoz, aminocsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoil-amino-csoport,

R^2 jelentése egy $-(CH_2)_nR^3$ általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése fenoxycsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxycsoport vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, guanilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy egy telített 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoporttal, amely heteroatomként egy vagy több nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz, helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő 1-4 szénatomos alkoxycsoport, vagy

R^4 és R^5 jelentése, a szomszédos nitrogénatommal együtt oxopirrolidinilcsoport, adott esetben helyettesített ftálimidocsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy vagy több nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, fenilcsoport, fenoxycsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a felsorolt helyettesítőknél a fenil- vagy fenoxycsoport adott esetben 1-3 azonos vagy különböző szubsztituentet tartalmaz, ahol a szubsztituens halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport, és a fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport esetén az alkil-csoport adott esetben 1 vagy 2 hidroxilcsoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,

vagy gyógyászati lág alkalmas savaddíciós sója nem-toxikus mennyiségét adjuk be.

10. Eljárás különösen epilepszia kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

egy (I) általános képletű 8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot, ahol

R^1 jelentése nitrocsoporthoz, aminocsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoil-
-amino-csoport,

R^2 jelentése egy $-(CH_2)_n-R^3$ általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése fenoxicsoporthoz, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-
csoport vagy egy $-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom,
guanilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy 1-4
szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben
fenilcsoporttal vagy egy telített 5- vagy 6-tagú hetero-
ciklusos csoporttal, amely heteroatomként egy vagy több
nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot
tartalmaz, helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben
1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt hordoz, ahol a
helyettesítő 1-4 szénatomos alkoxicsoporthoz, vagy

R^4 és R^5 jelentése, a szomszédos nitrogénatommal együtt

oxopirrolidinilcsoport, adott esetben helyettesített ftálimido-
csoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, telített heterociklusos
csoport, amely heteroatomként egy vagy több nitrogén-
atomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz,
és adott esetben 1-3 azonos vagy különböző helyettesítőt
hordoz, ahol a helyettesítő hidroxilcsoport, fenilcsoport,
fenoxicsoporthoz, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy
fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a felsorolt
helyettesítőknél a fenil- vagy fenoxicsoporthoz adott esetben
1-3 azonos vagy különböző szubsztituentet tartalmaz, ahol
a szubsztituens halogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkoxicsoporthoz, és a fenoxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport
esetén az alkil-csoport adott esetben 1 vagy 2
hidroxilcsoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,
 vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóját egy vagy több, a
 gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyaggal együtt gyógyszerkészítménnyé
 alakítunk.

4

2 kapszula
 200 mg



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

[Handwritten signature]

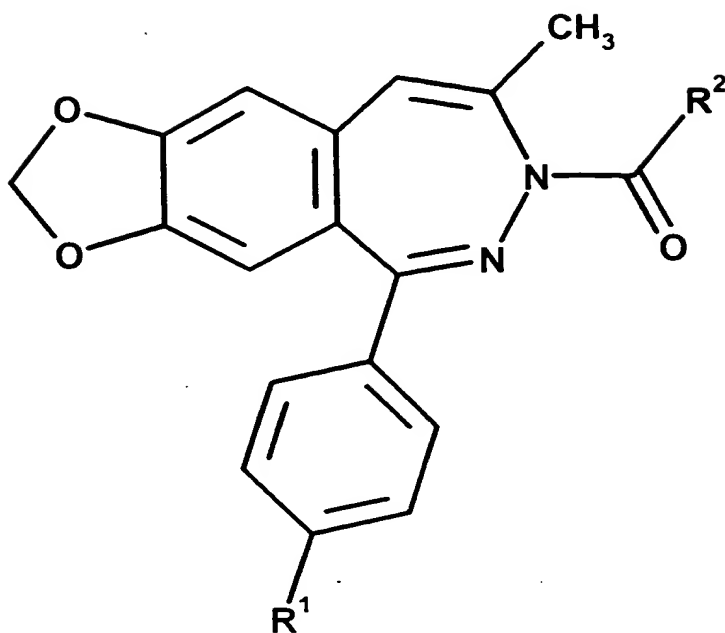
[Handwritten signature]

1383/97

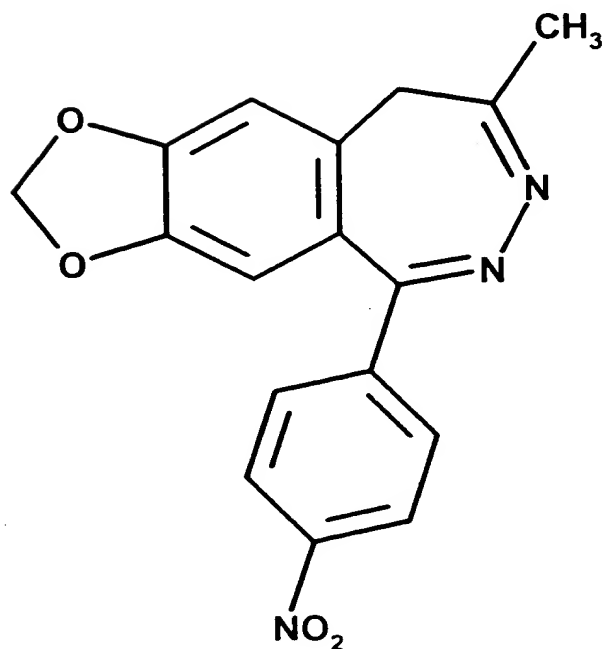
25852

NYOMDAPÉLDÁNY

2/1



(I)



(II)

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

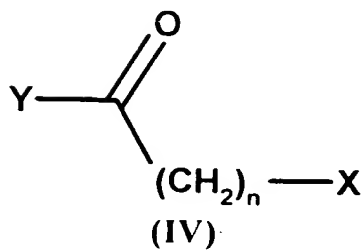
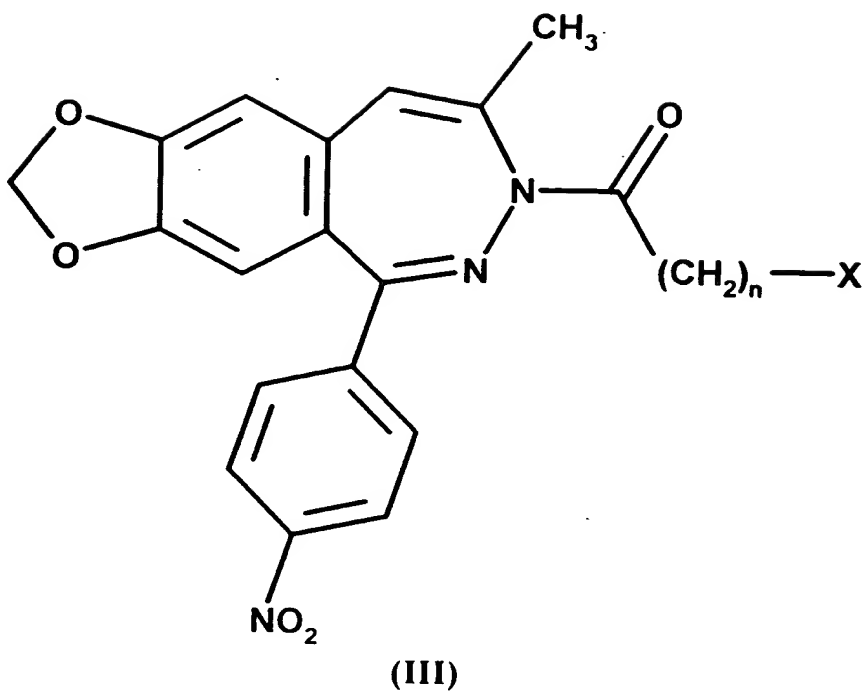
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

1383/92

25882

2/2



EGIS
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

4